

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

POWERED BY Dialog

DN

3-Thiadiazolyl-thiomethyl-oxa-dethia-cephem derivs. - useful as antibacterials in human or veterinary medicine and as disinfectants

Patent Assignee: SHIONOGI & CO LTD

Inventors: NAGATA W; NARISADA M

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
BE 869955	A	19781218				197902	B
DE 2837264	A	19790301	DE 2837264	A	19780825	197910	
NL 7808802	A	19790227				197911	
SE 7808950	A	19790319				197914	
NO 7802866	A	19790326				197916	
JP 54036288	A	19790316				197917	
FI 7802586	A	19790430				197922	
FR 2401165	A	19790427				197922	
PT 68434	A	19790516				197923	
DK 7803728	A	19790625				197929	
ZA 7804753	A	19790706				197938	
DD 137230	A	19790822				197943	
US 4201782	A	19800506				198020	
AT 7806203	A	19800715				198031	
CS 7805485	A	19800530				198032	
GB 1576796	A	19801015				198042	
CA 1101417	A	19810519				198124	
RO 75070	A	19800930				198124	
HU 20160	T	19810627				198129	
SU 812182	A	19810307				198150	
IL 55429	A	19820531				198227	
CH 637396	A	19830729				198332	
JP 85009718	B	19850312				198514	
IT 1118098	B	19860224				198726	
SE 452010	B	19871109				198747	
DE 2837264	C	19910613				199124	
NL 190554	B	19931116	NL 788802	A	19780825	199348	

Priority Applications (Number Kind Date): JP 77102261 A (19770825)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
NL 190554	B		12	C07D-498/053	

Abstract:

BE 869955 A

Dethiacephalosporins of formula (I) are new: In the formula Ar is phenyl (opt. substd. by 4-OH, 4-protected OH or 4-acyloxy), or 2- or 3-thienyl. COB1 and COB2 are each opt. protected COOH or carboxylate salt. R is H or lower alkyl.

(I) are prepd. e.g. by reacting the corresp. 7-amino cpd. with ArCH(COB1)COOH or its reactive derivs.

Compared with known oxadethicephalosporine (I) have superior activity against Gram negative species; better stability in the blood and against beta-lactamase, and are active against species such as Enterobacter, Serratia and indole-positive Proteus resistant to other cephalosporins.

Derwent World Patents Index

© 2004 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 2202804

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 521/00

① **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/545

A 61 L 13/00

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 28 37 264 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 28 37 264

⑪

Aktenzeichen:

P 28 37 264.7

⑫

Anmeldetag:

25. 8. 78

⑬

Offenlegungstag:

1. 3. 79

③

Unionspriorität:

② ③ ③

25. 8. 77 Japan P 102261-77

⑤

Bezeichnung:

7 β -Arylmalonamido-7 α -methoxy-3-thiadiazolylthio-1-oxadethiacephalosporine, ihre Ester und Salze, sowie Verfahren zu deren Herstellung

⑦

Anmelder:

Shionogi & Co., Ltd., Osaka (Japan)

④

Vertreter:

Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer.nat.; Vossius, D., Dipl.-Chem.; Hittl, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Tauchner, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Heunemann, D., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦

Erfinder:

Narisada, Masayuki, Ibaraki, Osaka; Nagata, Wataru, Nishinomiya, Hyogo (Japan)

DE 28 37 264 A 1

5 u.Z.: M 830 (Hi/kä)
Case: F 3524 TW

25 AUG 1978

SHIONOGI & CO. LTD.,
Osaka, Japan

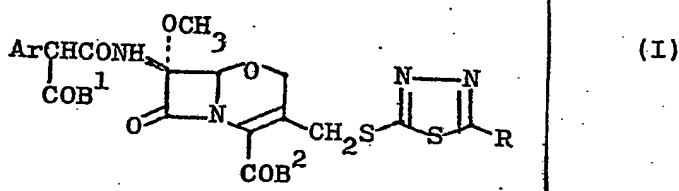
10

" 7ß-Arylmalonamido-7α-methoxy-3-thiadiazolylthio-1-oxa-
dethiacephalosporine, ihre Ester und Salze, sowie Verfah-
ren zu deren Herstellung "

15 Priorität: 25. August 1977, Japan, Nr. 102 261/77

P a t e n t a n s p r ü c h e

20 1. 7ß-Arylmalonamido-7α-methoxy-3-thiadiazolylthio-1-oxa-
dethiacephalosporine der allgemeinen Formel I



30 in der Ar eine 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Phenyl-, p-Hydroxy-
phenyl-, geschützte p-Hydroxyphenyl- oder p-Acyloxyphenyl-
gruppe, COB¹ und COB² gleich oder verschieden sind und je-
weils eine Carboxylgruppe oder geschützte Carboxylgruppe
und R ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest be-
deuten, sowie ihre Ester und Salze mit Basen.

35 2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß Ar eine p-Hydroxyphenyl- oder 3-Thienylgruppe bedeutet.

909809/1087

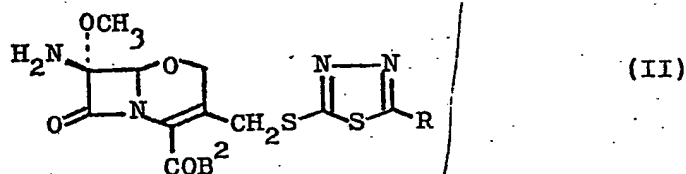
ORIGINAL INSPECTED

- 1 3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß R ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet.
- 5 4. 7 α -Methoxy-7 β -(α -phenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-
thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-car-
bonsäure oder
- 7 α -Methoxy-7 β -(α -phenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-
1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-
carbonsäure oder
- 10 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-
(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-
cephem-4-carbonsäure oder
- 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-
(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-
15 3-cephem-4-carbonsäure oder
- 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-acetoxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-
(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-
cephem-4-carbonsäure oder
- 20 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-acetoxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-
(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-
oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-propionyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-
3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-
cephem-4-carbonsäure oder
- 25 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-propionyloxyphenyl- α -carboxyacetami-
do)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-de-
thia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 7 α -methoxy-7 β -(α -p-butyryloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-
(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-
30 4-carbonsäure oder
- 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-butyryloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-
(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-
oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 35 7 α -Methoxy-7 β -(α -benzyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-
(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-
cephem-4-carbonsäure oder

- 1 7 α -Methoxy-7 β -(α -benzyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 5 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-methoxybenzyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-methoxybenzyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 10 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-butoxycarbonyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-butoxycarbonyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 15 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-tetrahydropyranyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-tetrahydropyranyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 20 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-trimethylsilyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-trimethylsilyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 25 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-triäthylsilyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-triäthylsilyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 30 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-tert.-butyldimethylsilyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-tert.-butyldimethylsilyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 35 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-tert.-butyldimethylsilyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder

- 1 7 α -Methoxy-7 β -[α -p-hydroxyphenyl- α -(5-indanyl)-
oxycarbonylacetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thio-
methyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 5 7 α -Methoxy-7 β -[α -p-hydroxyphenyl- α -(5-indanyl)-oxycarbo-
nylacetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thio-
methyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl- α -pivaloyloxymethoxycar-
bonylacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-
dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 10 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl- α -acetoxymethoxycarbo-
nylacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thio-
methyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl- α -phenoxycarbonyl-acet-
amido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-
15 oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl- α -phenoxycarbonylacet-
amido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-
dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl- α -tolylloxycarbonylacet-
20 amido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-
oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 7 α -Methoxy-7 β -[α -(3-thienyl)- α -carboxyacetamido]-3-
(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-
4-carbonsäure oder
- 25 7 α -Methoxy-7 β -[α -(3-thienyl)- α -carboxyacetamido]-3-
(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-
oxa-3-cephem-4-carbonsäure oder
- 7 α -Methoxy-7 β -[α -(2-thienyl)- α -carboxyacetamido]-3-(1,3,4-
thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-
30 carbonsäure oder
- 7 α -Methoxy-7 β -[α -(2-thienyl)- α -carboxyacetamido]-3-(2-pro-
pyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-
cephem-4-carbonsäure oder
- 7 α -Methoxy-7 β -[α -(3-thienyl)- α -phenoxycarbonylacetamido]-
35 3-(2-äthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-
oxa-3-cephem-4-carbonsäure

- 1 oder ein Natrium- oder Kaliumsalz einer der vorgenann-
ten Säuren.
- 5 5. Diphenylmethylester einer freien Säure nach Anspruch
4.
6. p-Methoxybenzylester einer freien Säure nach An-
spruch 4.
- 10 7. Benzylester einer freien Säure nach Anspruch 4.
8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach An-
spruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Amin der
allgemeinen Formel II



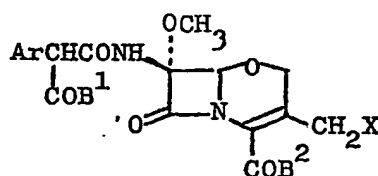
- 20 in der COB² eine Carboxylgruppe, geschützte Carboxylgrup-
pe oder in Form eines Salzes vorliegende Carboxylgruppe
und R ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest
bedeuten, oder ein entsprechendes reaktionsfähiges Deri-
vat mit einer Arylmalonsäure der allgemeinen Formel III



- 30 in der COB¹ eine Carboxylgruppe, geschützte Carboxylgrup-
pe oder in Form eines Salzes vorliegende Carboxylgruppe
und Ar eine 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Phenyl-, p-Hydroxy-
phenyl-, geschützte p-Hydroxyphenyl- oder p-Acyloxyphenyl-
gruppe bedeuten, oder einem entsprechenden reaktionsfähi-
gen Derivat umgesetzt.

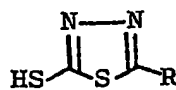
- 1 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet,
daß man vor der Umsetzung die in der 7-Stellung gebundene
Amingruppe in eine Silyl-, Stannyl-, Carbonyl-, Alkenyl-
5 oder Alkylidenaminogruppe oder mit einer Säure in die ent-
sprechende Gruppe eines Salzes überführt.
- 10 10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet,
daß man als Arylmalonsäure der allgemeinen Formel III die
freie Säure in Gegenwart eines Kondensationsmittels ein-
setzt.
- 15 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet,
daß man als Kondensationsmittel N,N'-Diäthylcarbodiimid,
N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, eine Carbonylverbindung,
ein Isoxazoliniumsalz oder eine Acylaminoverbindung ein-
setzt.
- 20 12. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet,
daß man als Derivat der Arylmalonsäure der allgemeinen
Formel III ein Säureanhydrid einsetzt.
- 25 13. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet,
daß man als Derivat der Arylmalonsäure der allgemeinen
Formel III ein Säurehalogenid einsetzt.
- 30 14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekenn-
zeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart eines Säure-
acceptors durchführt.
- 35 15. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet,
daß man als Derivat der Arylmalonsäure der allgemeinen
Formel III einen Ester oder ein Amid einsetzt.
16. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach
Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbin-
dung der allgemeinen Formel IV

2837264



(IV)

in der X eine durch eine Thiogruppe ersetzbare funktionelle Gruppe darstellt und Ar, COB¹ und COB² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, oder ein entsprechendes reaktionsfähiges Derivat mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V

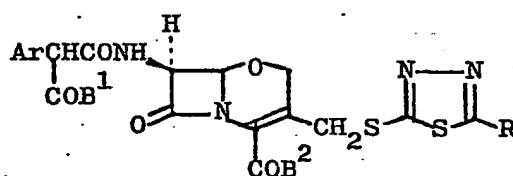


(V)

in der R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, oder einem entsprechenden reaktionsfähigen Derivat umgesetzt.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß man die Thiolverbindung in Form eines Salzes mit einem Alkalimetall oder einer organischen Base einsetzt.

18. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der Ar, COB¹ und COB² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, oder ein entsprechendes reaktionsfähiges Derivat in der 7α-Stellung eine Methoxygruppe einführt.

19. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, die mindestens eine freie Carboxylgruppe enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß man aus einer entsprechen-

- 1 den Verbindung, in der mindestens einer der Reste COB¹ und COB² mit einer Schutzgruppe versehen sind, die Schutzgruppe abspaltet.
- 5 20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß man die Abspaltung der Schutzgruppe durch Solvolyse herbeiführt.
- 10 21. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, die mindestens eine Carboxylgruppe in Form eines Salzes enthält, dadurch gekennzeichnet, daß man eine entsprechende Verbindung, in der mindestens einer der Reste COB¹ und COB² als freie Carboxylgruppe vorliegt, in einem Lösungsmittel mit einer Base behandelt.
- 15 22. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, in der Ar eine p-Hydroxyphenylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man aus einer entsprechenden Verbindung, in der Ar eine geschützte p-Hydroxyphenylgruppe
- 20 darstellt, die Phenolschutzgruppe abspaltet.
23. Arzneimittel, gekennzeichnet, durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1 und gegebenenfalls üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und/oder
- 25 Hilfsstoffen.
24. Desinfektionsmittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1 und gegebenenfalls üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und/oder
- 30 Hilfsstoffen.
25. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Bekämpfung pathogener Bakterien.
- 35 26. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Desinfektion.

5 U.Z.: M 830 (H1/kä)
Case: F 3524 TW

Shionogi & Co., Ltd.
10 Osaka, Japan

" Verfahren zur Herstellung von 7 β -Arylmalonamido-7 α -methoxy-3-thiadiazolylthio-1-oxadethiacephalosporinen, ihren
15 Estern und Salzen mit Basen "

Priorität: 25. August 1977, Japan, Nr. 102261/77

20 Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der Bekämpfung verschiedener gram-positiver und gram-negativer Bakterien bei Menschen und Tieren. Außerdem ist die Erfindung auf dem Gebiet der Desinfektion anwendbar.

25

Cephalosporine mit einem Sauerstoffatom anstelle des Schwefelatoms im Kern sind bekannt (vgl. Journal of Heterocyclic
30 Chemistry, Bd. 5 (1968), S. 779; DE-OS 2 219 601; Canadian Journal of Chemistry, Bd. 52 (1974), S. 3996; Journal of the American Chemical Society, Bd. 96 (1974), S. 7582; JP-OS 133 594/74; US-PSen 303 905 und 395 662).

35 Im Stand der Technik sind jedoch die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen nicht beschrieben.

- 1 Die Amine der nachfolgend angegebenen allgemeinen Formel II können gemäß den in der JP-OS 133 594/74 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.
- 5 Die Arylmalonsäuren der nachfolgend angegebenen allgemeinen Formel III können nach den aus JP-OS 1 489/76, DE-OS 2 451 931, sowie Journal of the American Chemical Society, Bd. 59 (1937), S. 1901, sowie Bd. 91, 8 (1969), S. 2127, bekannten Verfahren hergestellt werden.

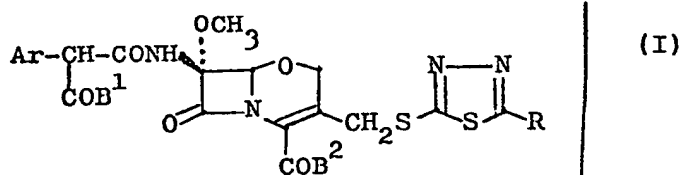
10

- Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Arzneistoffe zur Bekämpfung pathogener gram-positiver und gram-negativer Bakterien bereitzustellen.

20

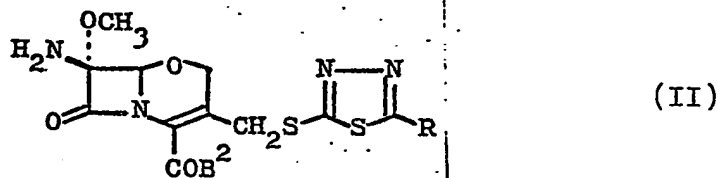
Die Erfindung betrifft die Herstellung von 7ß-Arylmalon-amido-7α-methoxy-3-thiadiazolylthio-1-oxadethiacephalosporinen der allgemeinen Formel I

25



- 30 in der Ar eine 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Phenyl-, p-Hydroxyphenyl-, p-Acyloxyphenyl oder geschützte p-Hydroxyphenylgruppe, COB¹ und COB² jeweils eine gegebenenfalls geschützte Carboxylgruppe und R ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest bedeuten, und ihren Estern und Salzen mit
- 35 Basen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Amin der allge-

meinen Formel II



10 in der COB² und R die vorstehende Bedeutung haben, oder ein entsprechendes reaktionsfähiges Derivat mit einer Arylmalon-säure der allgemeinen Formel III



20 in der Ar und COB¹ die vorstehende Bedeutung haben, oder einem entsprechenden reaktionsfähigen Derivat umgesetzt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allge-
meinen Formel I sind neue antibakterielle Wirkstoffe, die
25 gegenüber anderen 1-Oxadethiacephalosporinen und üblichen
Cephalosporinen folgende Unterschiede aufweisen:

1. Eine höhere antibakterielle Wirksamkeit gegenüber gram-
negativen Bakterien,
- 30 2. eine höhere Stabilität des β -Lactamrings,
3. eine geringere Abhängigkeit der antibakteriellen Wirk-
samkeit vom Umfang der bakteriellen β -Lactamasebildung
4. geringere Abhängigkeit von der Größe des Inoculums,
5. höhere Wirksamkeit gegen Bakterien, wie Enterobacter,
35 Serratia und Indol-positivem Proteus, die gegenüber ge-
wissen anderen Cephalosporinen resistent sind,

- 1 6. ein breiteres bakterizides Wirkungsspektrum,
7. ein höherer Blutspiegel,
8. höhere Stabilität im Blut und
- 5 9. geringere Bindung an Serumproteine.

Wenn in der allgemeinen Formel I Ar einen p-Acyloxyphenylrest darstellt, handelt es sich hierbei um einen anorganischen oder organischen Acylrest mit höchstens 20 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise um einen C₁₋₅-Alkanoyl-, C₈₋₁₀-Aralkanoyl-, C₇₋₁₀-Aroyl-, C₂₋₅-Alkoxy-carbonyl-, C₈₋₂₀-Aralkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, C₂₋₆-N-Alkylcarbamoyl- oder Ureidocarbonylrest.

15 Spezielle Beispiele für derartige Acylreste sind die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Isobutyryl-, Valeryl-, Isovaleryl-, Phenylacetyl-, Phenylpropionyl-, Benzoyl-, Toluoyl-, Carbomethoxycarbonyl-, Carboäthoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Carbamoyl-,
20 N-Methylcarbamoyl-, N-Äthylcarbamoyl-, N-Propylcarbamoyl-, N-Isobutylcarbamoyl-, N,N-Dimethylcarbamoyl-, Carbamoyl-carbamoyl- und N^α-Methylureidocarbonylgruppe.

Wenn Ar in der allgemeinen Formel I eine p-Hydroxyphenylgruppe bedeutet, kommt als Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe eine übliche Schutzgruppe für phenolische Hydroxylgruppen in Frage, beispielsweise eine Ester- oder Äthergruppe.

30 Die Schutzgruppe für die phenolische Hydroxylgruppe enthält höchstens 20 Kohlenstoffatome und wird jeweils in der gewünschten Stufe der Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I abgespalten, um die freie Hydroxylgruppe zu erhalten. Die Strukturen der Phenolschutzgruppen können sehr
35 unterschiedlich sein, ohne das Wesen der Erfindung zu berühren. Die Schutzgruppen haben nur die Aufgabe, die entsprechende Gruppe zu schützen, die gewünschte Abspaltung und gegebenenfalls eine Salzbildung zu ermöglichen.

1 Spezielle Beispiele für Schutzgruppen der phenolischen
Hydroxylgruppe sind beispielsweise esterbildende Gruppen,
wie C₁₋₆- α -Halogenalkanoylreste, z.B. die Trifluoracetyl-,
5 Trichloracetyl- oder Monochloracetylgruppe, C₁₋₆-Alkanoyl-
reste, z.B. die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-
oder Isopentenoylgruppe, C₄₋₈- β -Ketocarbonsäurereste, z.B.
die Acetoacetylgruppe, C₂₋₁₂-Alkoxycarbonylreste, z.B. die
tert.-Butoxycarbonyl-, Cyclopropylmethoxycarbonyl-, Norbor-
10 nyloxycarbonyl- oder 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylgruppe,
oder C₈₋₁₅-Aralkoxycarbonylreste, z.B. die Benzyloxycar-
bonyl-, p-Methoxybenzyloxycarbonyl-, p-Nitrobenzyloxycarbo-
nyl-, Dimethylbenzyloxycarbonyl- oder Diphenylmethoxy-
carbonylgruppe, oder ätherbildende Gruppen, wie C₁₋₆-Alkyl-
15 reste, wie die Methyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, tert.-
Amyl-, Cyclopropylmethyl-, Isobornyl-, Tetrahydropyranyl-,
Tetrahydrofuran-, Methoxymethyl-, Äthoxymethyl- oder
Methansulfonyloxymethylgruppe, C₇₋₁₅-Aralkylreste, z.B. die
Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, p-Methylbenzyl-, m-Methylbenzyl-,
p-Nitrobenzyl-, Diphenylmethyl- oder Tritylgruppe, oder
20 C₃₋₈-Trialkylsilylreste, z.B. die Trimethylsilyl-, Triäthyl-
silyl-, dimethyl-tert.-butylsilyl- oder Methoxydimethyl-
silylgruppe.

25 Die Reste COB¹ und COB² können Carboxylgruppen oder durch
auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine übliche
Schutzgruppen geschützte Carboxylgruppen mit im allgemei-
nen höchstens 20 Kohlenstoffatomen darstellen. Die Carboxyl-
schutzgruppen in den vorgenannten Resten können im selben
30 Molekül gleich oder verschieden sein. Im allgemeinen sollen
diese Schutzgruppen in jeder Stufe der Synthese der Ver-
bindungen der allgemeinen Formel I zur Bildung der freien
Carboxylgruppen oder der entsprechenden Salze abspaltbar
sein. Deshalb kann die Struktur der Carboxylschutzgruppen
35 ohne Veränderung des Wesens der Erfindung sehr unterschied-

1 lich sein. Die Schutzgruppen sind somit in ihrer Struktur
nicht besonders beschränkt, sondern sollen nur einen ent-
sprechenden Schutz, das gewünschte Abspalten und gegebenen-
falls eine Salzbildung ermöglichen.

5

Spezielle Beispiele für Schutzgruppen der Reste COB¹ und
COB² sind esterbildende Gruppen, beispielsweise gegebenen-
falls substituierte C₁₋₅-Alkylreste, wie die Methyl-,
Äthyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Iso-
10 pentyl-, tert.-Pentyl-, Cyclopropylmethyl-, Cyclopropyl-
äthyl-, Monohydroxy-tert.-butyl-, 2,2,2-Trichlor-
äthyl-, Chlormethyl-, Cyanmethyl-, Methansulfonyläthyl-,
Acetylmethyl-, Acetoxymethyl-, Propionyloxymethyl-, Pivaloyl-
oxymethyl-, Benzoyloxymethyl-, Tolyloxyäthyl-, Methoxy-
15 methyl-, Phenoxymethyl-, Methylthiomethyl-, Phenylthio-
methyl-, Tetrahydropyranyl-, Phthalimidomethyl-, α,α-Di-
methylpropargyl-, Äthoxycarbonyloxyäthyl-, Methoxycarbonyl-
oxypropyl- und Allylgruppe, Aralkylreste, wie die Benzyl-,
Phenäthyl-, Tolylmethyl-, Dimethylbenzyl-, Nitrobenzyl-,
20 Halogenbenzyl-, Methoxybenzyl-, Phthalidyl-, p-Hydroxydi-
tert.-butylbenzyl-, Diphenylmethyl-, Trityl-, Phenacyl-,
Chlorphenacyl-, Bromphenacyl-, Nitrophenacyl- und Methyl-
phenacylgruppe, andere leicht abspaltbare aliphatische Reste,
Metalle enthaltende Reste, wie die Trimethylsilyl-, Dimethyl-
25 methoxysilyl-, Triäthylsilyl- und Trimethylstannylgruppe aromati-
sche Reste, wie die Phenyl-, Naphthyl-, Toly-, Dimethyl-
phenyl-, Nitrophenyl-, Methansulfonylphenyl-, Chlorphenyl-,
Pentachlorphenyl-, Indanyl- und Pyridylgruppe, Hydrazide,
Amide und Salze, beispielsweise pharmazeutisch verträgliche
30 Salze oder zur Reaktion oder Reinigung geeignete Salze.

Pharmazeutisch verträgliche Salze, die an den Carboxylgrup-
pen der Verbindungen der allgemeinen Formel I gebildet wer-
den, sind beispielsweise Alkalimetallsalze, wie Natrium-
35 oder Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, wie Magnesium-,
Calcium- oder Alkanoyloxycalciumsalze, sowie Salze mit or-

- 1 ganischen Basen, wie die als Analgetika wirkenden Basen
Procain und Xylocain, sowie Dimethylanilin, Triäthylamin
und Dicyclohexylamin.
- 5 Einige der Salze sind auch während der Synthesen nützlich.
Beispielsweise sind Salze mit Triäthylamin, N-Methyl-
morpholin und Dimethylanilin für einige Umsetzungen als
Ausgangsverbindungen gut geeignet. Salze mit Dicyclohexyl-
amin können auch zur Kristallisation zwecks Reinigung ein-
10 gesetzt werden.

Einige Carboxylschutzgruppen eignen sich zur Änderung des
pharmazeutischen Charakters der Verbindungen. In solchen
Fällen können die Schutzgruppen speziell bekannte Gruppen
für übliche Wirkstoffe in der Herstellung von β -Lactam-
15 Antibiotika sein. Solche Gruppen sind beispielsweise
pharmazeutisch verträgliche Estergruppen, z.B. zur Verbes-
serung der Absorption der Verdauungsorgane, wie die Phthali-
dyl-, Acetoxymethyl-, Acetoxyäthyl-, Propionyloxyäthyl-,
20 Pivaloyloxymethyl-, Indanyl-, Phenyl-, Toly-, Dimethyl-
phenyl-, Methoxyphenyl-, Methoxycarbonyloxyäthyl-, Äthoxy-
carbonyloxymethyl- und Phenacylgruppe.

R ist als Alkylrest vorzugsweise ein C_{1-3} -Alkylrest, wie
25 die Methyl-, Äthyl-, Propyl- und Isopropylgruppe.

Üblicherweise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I
als Salze parenteral verabreicht. Vorzugsweise werden
Natrium- oder Kaliumsalze oder Salze mit pharmazeutisch ver-
träglichen organischen Basen, wie Procain oder Xylocain, ein-
30 gesetzt. Die Natur des Salzes wird beispielsweise unter dem
Gesichtspunkt der Sicherheit und Löslichkeit ausgewählt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Ar einen
35 p-Acyloxyphenylrest bedeutet, werden in Gegenwart von Serum
leicht hydrolysiert und zeigen die gleiche Größenordnung
der antibakteriellen Wirksamkeit wie die entsprechenden
p-Hydroxyphenylverbindungen.

1 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit gut geschütz-
ten Carboxylgruppen COB¹ und COB² sind sehr wertvoll zur
Herstellung von antibakteriell wirksamen Verbindungen, die
5 von den Schutzgruppen befreit sind.

Die Ester der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind
im allgemeinen für eine enterale Verabreichung, die Salze
im allgemeinen für eine parenterale Verabreichung geeignet.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wertvolle
antibakteriell wirksame Arzneistoffe gegenüber verschiede-
nen gram positiven und gram negativen Bakterien in der Human-
und Veterinärmedizin.

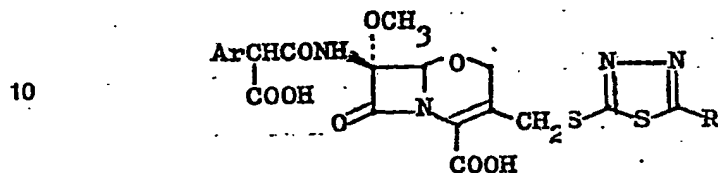
15 Die Verbindungen können zur Vorbeugung oder Behandlung bei
Infektionskrankheiten eingesetzt werden, die durch gram-
positive Bakterien, wie Staphylococcus aureus, Streptococcus
pyogenes, Bacillus subtilis, Bacillus cereus, Diplococcus
pneumoniae und Corynebacterium diphtheriae, oder gram-nega-
20 tive Bakterien, wie Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae,
Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus rettgeri,
Proteus morganii, Enterobacter cloacae, Shigella sonnei,
Salmonella paratyphi, Salmonella typhi und Serratia
marsescens, verursacht werden. Dabei können die Verbindungen
25 mit niedriger Konzentration eingesetzt werden. Einige Ver-
bindungen sind sogar gegenüber Pseudomonas aeruginosa und
anaerobe Bakterien, wie Bacteroid fragilis, bei mäßigen
Konzentrationen wirksam.

30 In der nachfolgenden Tabelle sind die antibakteriellen
Wirksamkeiten von Verbindungen der allgemeinen Formel I
gegenüber gram positiven und gram negativen Bakterien an-
gegeben (minimale Hemmkonzentration bei einer Inoculum-
größe von 10⁶).

35

- 1 Erläuterung zur nachfolgenden Tabelle:
 Minimale Hemmkonzentration von Verbindungen der allgemeinen
 Formel I in Form der Natriumsalze gegenüber gram-positiven
 und gram-negativen Bakterien ($\mu\text{g/ml}$); Agar-Verdünnungsmetho-
 5 de bei pH 7,0.

Untersuchte Verbindungen



- 15 Verbindung (1) : Ar = p-hydroxyphenyl und
 R = methyl;
 Verbindung (2) : Ar = p-hydroxyphenyl und
 R = Wasserstoff;
 Verbindung (3) : Ar = 3-thienyl und
 20 R = methyl;
 Verbindung (4) : Ar = 3-thienyl und
 R = Wasserstoff

Untersuchte Bakterien:

- 25 Gram-positive Bakterien:
 Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes,
 Streptococcus pneumoniae.

Gram-negative Bakterien:

- 30 Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis,
 Proteus morganii, Proteus vulgaris, Enterobacter cloacae,
 Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa.

Bak- terien	Verbin- dung	(1)	(2)	(3)	(4)
S. aureus 209P JC-1		12,5	12,5	6,25	6,25
S. aureus Smith		25	12,5	6,25	6,25
S. aureus 077		25	25	6,25	6,25
S. aureus C-14		25	25	6,25	6,25
S. pyogenes C-203		3,13	3,13	0,78	3,13
S. pneumoniae I		3,13	6,25	3,13	6,25
E. coli H		0,2	0,2	0,05	0,1
E. coli NIHJ JC-2		0,78	0,39	0,39	0,2
E. coli EC-14		0,78	0,39	0,2	0,1
E. coli 377		1,56	0,78	0,78	0,39
E. coli 73		6,25	3,13	1,56	0,78
K. pneumoniae SHIONOGI		0,78	0,39	0,2	0,2
K. pneumoniae 363		0,39	0,39	0,78	0,2
P. mirabilis PR-4		0,39	0,39	0,1	0,2
P.morganii No. 9		0,78	0,78	0,2	0,2
P. vulgaris CN-329		0,39	0,78	0,1	0,2
P. vulgaris No. 3		0,78	0,78	0,39	0,39
E. cloacae 233		1,6	6,25	12,5	6,25
E. cloacae 13047		50	25	25	12,5
S. marcescens 13880		3,13	1,56	1,56	0,39
P. aeruginosa 25619		25	25	25	25

- 11-19

2837264

1 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können beispiels-
weise bei der Behandlung von Pneumonie, Bronchitis, Pneumo-
nitis, Empyem, Nasopharyngitis, Tonsillitis, Rhinitis,
Dermatitis, Pustulosis, Ulzeration, Abszessen, Infektionen
5 von Wunden und weichen Geweben, Ohrinfektionen, Osteomye-
litis, Septikämie, Gastroenteritis, Enteritis, Infektionen
des Harntrakts und Pyelonephritis, eingesetzt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in übli-
10 chen Dosen und in üblichen Darreichungsformen bei Menschen
und Tieren verabfolgt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I als Bestandteile
von β -Lactam-Antibiotika sind nicht stabil genug, um sie
15 mit verschiedenen anderen Substanzen über einen langen Zeit-
raum gemischt zu halten. Die Verbindungen werden als Arz-
neistoffe, z.B. als Injektionspräparate, vorzugsweise in
im wesentlichen reiner Form im Gemisch mit nicht zu großen
Mengen von Hilfsstoffen eingesetzt. Andere Präparate kön-
20 nen mit den Verbindungen unmittelbar vor der Anwendung her-
gestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch als
Wirkstoffe bei der Desinfektion eingesetzt werden. Dabei
25 werden die Verbindungen, gegebenenfalls in Form der Ester
oder Salze, in Form üblicher Präparate beispielsweise für
folgende Zwecke eingesetzt:

1. Zur Inhibierung des Bakterienwachstums,
- 30 2. Zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten bei Men-
schen und Tieren,
3. Verhinderung des Zersetzens leicht verderblicher Mate-
rialien,
4. Desinfektion von Stoffen, Materialien, Gegenständen und
35 Gebäudeteilen.

909809/1087

- 1 Bei diesen Anwendungsgebieten werden die Bakterien getötet, und die Umgebung wird in der gewünschten Weise desinfiziert.
- 5 Geeignete Verbindungen der allgemeinen Formel I zur vorgenannten Desinfektion sind die freien Säuren, die Ester und die an den Carboxylgruppen gebildeten Salze. Nachfolgend werden hierfür bevorzugte Verbindungen angegeben:
7 α -Methoxy-7 β -(α -phenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thia-
10 diazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -phenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
15 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
20 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-acetoxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-acetoxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
25 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-propionyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
30 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-propionyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-butyryloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
35 4-carbonsäure,

- 1 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-butyryloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -benzyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-
5 (1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure
7 α -Methoxy-7 β -(α -benzyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
10 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-methoxybenzyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-Methoxybenzyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-
15 dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-butoxycarboxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-butoxycarboxyphenyl- α -carboxyacetamido)-
20 3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-tetrahydropyranyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
25 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-tetrahydropyranyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-trimethylsilyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-
30 oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-triäthylsilyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-triäthylsilyloxyphenyl- α -carboxyacetamido)-
35 3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,

- 1 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-tert.-butyldimethylsilyloxyphenyl)- α -
carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-
dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-tert.-butyldimethylsilyloxyphenyl)- α -
5 carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-
thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl)- α -(5-indanyl)-oxycarbo-
nylacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-
dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
10 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl)- α -(5-indanyl)-oxycarbonyl-
acetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-
dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl)- α -pivaloyloxymethoxycarbo-
nylacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-
15 dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl)- α -acetoxymethoxycarbonyl-
acetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thio-
methyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl)- α -phenoxycarbonylacetyl-
20 amido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-
oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl)- α -phenoxycarbonylacetyl-
amido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-de-
thia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
25 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl)- α -tolylloxycarbonylacetyl-
amido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-
oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -(3-thienyl)- α -carboxyacetamido)-3-
(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-
30 4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -(3-thienyl)- α -carboxyacetamido)-3-(2-
methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-
3-cephem-4-carbonsäure,
7 α -Methoxy-7 β -(α -(2-thienyl)- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-
35 thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-
carbonsäure,

1

- 7 α -Methoxy-7 β -[α -(2-thienyl)- α -carboxyacetamido]-3-(2-propyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure,
 5 7 α -Methoxy-7 β -[α -(3-thienyl)- α -phenoxycarbonylacetamido)-3-(2-äthyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure.

- 10 In gleicher Weise und ebenfalls bevorzugt werden die Natrium- oder Kaliumsalze der vorgenannten Verbindungen oder ihre leicht abtrennbaren Ester, wie der tert.-Butyl-, 2,2,2-Trichloräthyl-, Benzyl-, Methylbenzyl-, Methoxybenzyl-, Nitrobenzyl-, Diphenylmethyl- oder Trimethylsilylester, eingesetzt.

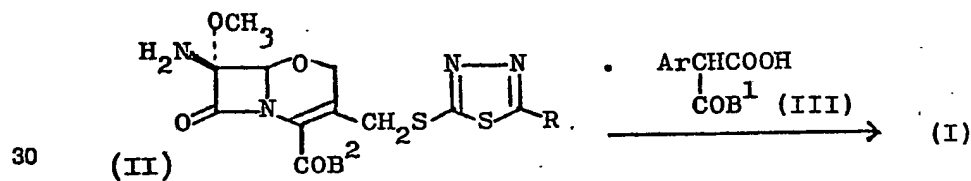
15

Nachfolgend werden die Synthesen der Verbindungen der allgemeinen Formel I erläutert.

1. Acylierung:

- 20 Durch Umsetzen eines Amins der allgemeinen Formel II oder eines seiner reaktionsfähigen Derivate mit einer Arylmalonsäure der allgemeinen Formel III oder einer ihrer reaktionsfähigen Derivate wird die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I erhalten, wie im nachfolgenden Reaktionsschema angegeben ist:

25



Die allgemeinen Reste haben die vorstehende Bedeutung.

- 35 Die Amine der allgemeinen Formel II können nach dem in der JP-OS 133 594/74 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Die reaktionsfähigen Derivate des Amins sind beispielsweise die entsprechenden Verbindungen, die in üblicher

- 1 Weise in die entsprechenden Silyl- (z.B. Trimethylsilyl- oder Methoxydimethylsilyl-), Stannyl- (z.B. Trimethylstannyl-) Carbonyl-, Alkenyl- (z.B. ein Enamin mit Aceton, Acetyl-aceton, einem Acetoacetat, Acetoacetonitril, Acetoacetamid, 5 Acetoacetanilid, Cyclopentandion oder Acetylbutyrolacton) oder Alkylidenderivate (z.B. 1-Halogenalkyliden-, 1-Halo-genaralkyliden- oder 1-Alkoxy-1-phenoxyalkyliden-) oder die entsprechenden Salze, z.B. mit einer Mineralsäure, Carbonsäure oder Sulfonsäure, überführt worden sind.

- 10 Die Arylmalonsäuren der allgemeinen Formel III können nach den aus JP-OS 1489/76, DE-OS 2 451 931 und Journal of the American Chemical Society, Bd. 59 (1937), S. 1901, und Bd. 91, (8) (1969), S. 2127, Journal of Medicinal Chemistry, 15 Bd. 18 (1975), S. 172, bekannten Verfahren hergestellt werden. Der Rest COB¹ kann eine der genannten geschützten Carboxyl-gruppen sein. Die reaktionsfähigen Derivate der Arylmalon-säuren der allgemeinen Formel III sind beispielsweise Säurean-hydride, Säurehalogenide, Ester, Amide und Azide.

- 20 Die Umsetzung kann wie folgt durchgeführt werden:
(a) Freie Säure der allgemeinen Formel III
Das Amin der allgemeinen Formel II oder sein reaktionsfä-higes Derivat wird in üblicher Weise mit der freien Säure 25 der allgemeinen Formel III in Gegenwart eines Kondensa-tionsmittels, z.B. eines Carbodiimids, wie N,N'-Diäthyl-carbodiimid oder N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, Carbonyl-verbindungen, wie Carbonyldiimidazol, Isoxazoliniumsalzen, Acylaminoverbindungen, wie 2-Äthoxy-1-äthoxycarbonyl-1,2- 30 dihydrochinolin, oder Amidase, vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel, wie einem Halogenkohlenwasser-stoff, Nitril, Äther oder Amid oder deren Gemisch, umge-setzt. Vorzugsweise wird ein Molverhältnis von 1 bis 2 an freier Säure der Formel III und 1 bis 2 des Kondensations- 35 mittels, jeweils bezogen auf das Amin der Formel II, ange-wandt.

1 (b) Säureanhydride, entsprechend der allgemeinen Formel III
Das Amin der allgemeinen Formel II oder sein reaktionsfähiges
Derivat wird in üblicher Weise mit einem Säureanhydrid
der Arylmalonsäure der allgemeinen Formel III umgesetzt.
5 Derartige Anhydride sind beispielsweise Anhydride mit
einer Alkoxyameisensäure, Aralkoxyameisensäure, Schwefelsäure,
schwefeliger Säure, Phosphorsäure, phosphoriger Säure,
aliphatischer oder aromatischer Carbonsäure oder Sulfon-
säure, spezielle intramolekulare Anhydride, wie Ketene oder
10 Nitriloxide, oder symmetrische Anhydride. Die Umsetzung
kann in Gegenwart eines Säureacceptors, wie einer anorga-
nischen Base, z.B. einem Oxid, Hydroxid, Carbonat oder
Bicarbonat eines Alkali- oder Erdalkalimetalls, einer
organischen Base, wie einem tertiären Amin oder aromati-
15 schen Amin, einem Oxiran, wie einem Alkylenoxid oder Ar-
alkylenoxid, einem Amid, wie N,N-Dimethylformamid,
N,N-Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphortriamid,
oder einem Adsorptionsmittel, wie einem Molekularsieb, er-
folgen. Vorzugsweise wird ein aprotisches Lösungsmittel,
20 wie ein Halogenkohlenwasserstoff, Nitril, Äther, Keton,
Amid oder Ester oder deren Gemisch, eingesetzt. Das Mol-
verhältnis beträgt vorzugsweise 1 bis 2 des Säureanhydrids
und 1 bis 10 des Säureacceptors, bezogen auf das Amin der
allgemeinen Formel II oder dessen reaktionsfähiges Deri-
25 vat.

(c) Säurehalogenid entsprechend der allgemeinen Formel III
Das Amin der allgemeinen Formel II oder sein reaktionsfähiges
Derivat wird mit einem Säurehalogenid oder einem Azid
30 in Gegenwart eines der vorgenannten Säureacceptoren in
einem aprotischen Lösungsmittel, wie in einem Halogenkoh-
lenwasserstoff, Nitril, Äther, Keton, Wasser oder Dialkyl-
amid oder deren Gemisch, umgesetzt. Vorzugsweise wird ein
Molverhältnis von 1 bis 2 des Säurehalogenids und 1 bis
35 10 des Säureacceptors, bezogen auf das Amin der allgemei-
nen Formel II oder sein reaktionsfähiges Derivat, ange-
wandt.

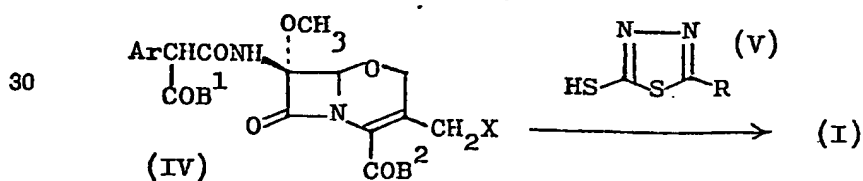
1 (d) Reaktionsfähige Ester und Amide

Das Amin der allgemeinen Formel II wird in üblicher Weise mit
einem reaktionsfähigen Ester, wie einem Enolester, z.B. einem
5 Vinylester oder Isopropenylester, einem Arylester, z.B.
einem Halogenphenylester oder Nitrophenylester, einem
heteroaromatischen Ester, z.B. einem Ester mit 1-Hydroxy-
benzotriazol, einem Ester mit Hydroxylamin, oder einem Ester
mit einem Oxim oder einem Diacylhydroxylamin, einem reak-
10 tionsfähigen Amid, wie einem aromatischen Amid, z.B. einem
Amid mit Imidazol, Triazol oder 2-Äthoxy-1,2-dihydrochino-
lin, oder einem Diacylanilid oder einem anderen reaktionsfähi-
gen Derivat, wie einer Formimino Verbindung, z.B. N,N-Di-
methylformiminoester, in einem der vorgenannten aproti-
15 schen Lösungsmittel umgesetzt. Vorzugsweise wird ein Mol-
verhältnis von 1 bis 10 des reaktionsfähigen Derivats, be-
zogen auf das Amin der allgemeinen Formel II oder dessen
Derivat, bei -15 bis +80°C, insbesondere etwa bei Raumtempera-
tur, eingesetzt.

20

2. Einführen der Thiadiazolythiogruppe

Umsetzen einer 7ß-Arylmalonamido-7α-methoxy-3-methyl-1-
oxadithia-3-cephem-4-carbonsäure oder ihres reaktionsfähi-
gen Derivats der allgemeinen Formel IV mit 1,3,4-Thiadia-
25 zol-5-ylthiol der allgemeinen Formel V oder dessen reak-
tionsfähigem Derivat gemäß dem nachfolgenden Reaktions-
schema.



X ist ein reaktionsfähiger Rest, der durch die Verbindung
35 der allgemeinen Formel V an der Thiolgruppe ersetzbar ist.
Die übrigen allgemeinen Reste haben die vorstehende Bedeu-
tung.

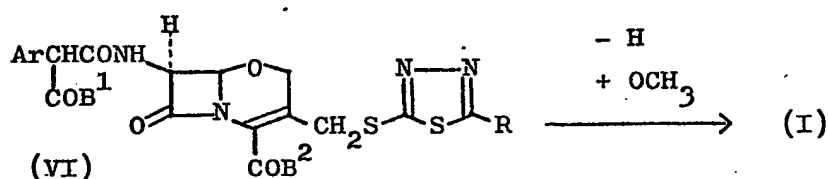
- 1 Spezielle Beispiele für X sind Halogenatome oder ein Acyloxyrest, wie die Phosphoryloxy-, Sulfonyloxy-, Dihalogenacetoxy- und Trihalogenacetoxygruppe.
- 5 Die reaktionsfähigen Derivate der Verbindung der allgemeinen Formel V sind beispielsweise Alkalimetallsalze oder Salze mit organischen Basen, wie Triäthylamin.

Die Umsetzung gemäß dem obigen Schema wird in Gegenwart einer Base und vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie einem Halogenkohlenwasserstoff, Äther, Keton oder Amid, durchgeführt.

In speziellen Fällen kann X eine Hydroxylgruppe bedeuten, die unter Bildung einer Epoxygruppe an die Ringdoppelbindung addiert wird, d.h., die Verbindung der allgemeinen Formel IV ist ein 7 β -Arylmalonamido-7 α -methoxy-3-epoxymethano-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurederivat.

20 3. Methoxylierung

Einführen der 7 α -Methoxygruppe in die entsprechende 7 α -Hydrogenverbindung oder 7 β -Arylmalonamido-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäurederivat oder dessen Derivat gemäß nachfolgendem Reaktionsschema:



30 Die allgemeinen Reste haben die vorstehende Bedeutung.

Die Umsetzung wird wie folgt durchgeführt:

35

- 1 a) Behandeln der Verbindung der allgemeinen Formel VI mit
einem N-Halogenierungsmittel, wie tert.-Butylhypochlo-
rit und einem Alkalimetallmethoxid, wie Natriummethoxid
oder Kaliummethoxid, in Methanol und nachfolgende Reduk-
5 tion über halogenierte Nebenprodukte;
- b) Behandeln der Verbindung der allgemeinen Formel VI mit
einem N-Halogenierungsmittel in Gegenwart von Phenyl-
lithium oder Natriumborat und dann mit einer Base in
Methanol;
- 10 c) andere Methoden, wie unter Einsatz eines Halogens und
1,5-Diazabicycloundecen (DBU) als N-Halogenierungsmittel.

Alle diese Methoden führen über Acylimino-Zwischenprodukte,
aus denen durch Zusatz von Methanol die entsprechende Ver-
15 bindung der allgemeinen Formel I erhalten wird.

4. Abspalten der Carboxylschutzgruppe

Das Abspalten der Schutzgruppen der Reste COB¹ und COB²
führt zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I
20 mit freien Carboxylgruppen.

- a) Im Fall hochreaktionsfähiger Ester, Amide und Anhydride
kann das Abspalten der Schutzgruppen durch Hydrolyse mit
wäßrigen Säuren, Basen oder Pufferverbindungen erfolgen.
- 25 b) Halogenäthyl-, Benzyl-, Nitrobenzyl-, Methylbenzyl-,
Dimethylbenzyl-, Diarylmethyl- und Triarylmethylester
können unter milden reduktiven Bedingungen, wie durch Be-
handeln mit Säure und Zinn, Zink oder Chrom(II)-salzen,
oder durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines
30 Katalysators, wie Platin, Palladium oder Nickel, oder
durch Reduktion mit Natriumdithionit in die entsprechen-
de freie Säure überführt werden.
- c) Benzyl-, Methoxybenzyl-, Methylbenzyl-, Dimethoxybenzyl-,
tert.-Alkyl-, Trityl-, Diarylmethyl-, Cyclopropylmethyl-,
35 Sulfonyläthyl- und Cyclopropylmethylester können durch
solvolytische Reaktion durch Behandeln mit einer Säure,
wie mit einer Mineralsäure, Lewis-Säure, Sulfonsäure

1 oder einer starken Carbonsäure, gegebenenfalls in Gegen-
wart eines Kationenacceptors, wie Anisol, in die freie
Säure überführt werden.

5 d) Phenacyl-, Äthynyl- und p-Hydroxy-3,5-di-tert.-butyl-
benzylester können durch Behandeln mit einer Base oder
einem anderen nucleophilen Reaktionspartner in die ent-
sprechende freie Säure überführt werden. Hochreaktions-
fähige Phenacylester können durch Bestrahlen mit Licht
zu den entsprechenden Carbonsäuren gespalten werden.

10

5. Abspalten der Schutzgruppe an der durch Ar dargestellten
Phenolgruppe

Spezielle Beispiele für das Abspalten der Schutzgruppe sind
nachfolgend angegeben:

- 15 a) Ester und Äther, insbesondere benzyl- und α -oxygenierte
Äther, können durch Behandeln mit einer Säure, wie mit
einer Mineralsäure, Lewis-Säure, starken Carbonsäure,
Sulfonsäure oder einer anderen der vorgenannten Säuren,
gegebenenfalls in Gegenwart eines Kationenacceptors, wie
20 Anisol, von den Schutzgruppen befreit werden. Es kann
auch unter hydrolytischen Bedingungen gearbeitet werden.
b) Benzyloxyameisensäureester oder Benzyläther können durch
katalytische Hydrierung unter Verwendung eines Katalysa-
tors, wie Platin, Palladium oder Nickel, von den Schutz-
25 gruppen befreit werden.

Die Abspaltung der Schutzgruppen von den durch Ar darge-
stellten Phenolrest findet manchmal gleichzeitig mit der
unter Ziff 4 dargestellten Reaktion statt. Dies ist eine der
30 Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens.

6. Bildung von Salzen oder Estern der Verbindungen der all-
gemeinen Formel I

35 Verbindungen der allgemeinen Formel I mit freien Carboxyl-
gruppen oder Phenolgruppen bilden durch Behandeln mit orga-
nischen oder anorganischen Basen, im allgemeinen durch Mi-

1 schen der Reaktionspartner, in üblicher Weise Salze. Die Veresterung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit freien Carboxylgruppen oder Phenolgruppen erfolgt in der vorgenannten Weise.

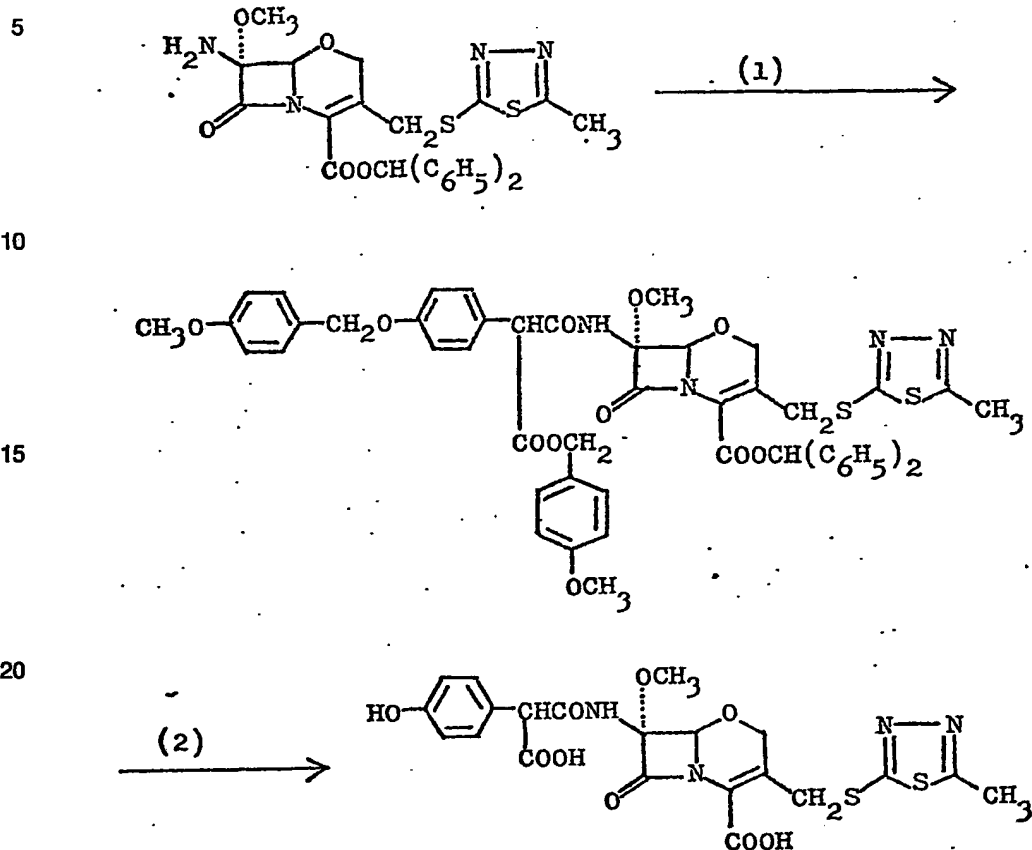
5 Die Umsetzungen 1 bis 6 können jeweils bei Temperaturen von etwa -30 bis +100°C, vorzugsweise -20 bis +50°C, durchgeführt werden. Als Lösungsmittel können gegebenenfalls Halogenkohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Chloroform, 10 Dichloräthan, Trichloräthan oder Chlorbenzol, Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran oder Anisol, Ketone, wie Aceton, Methyläthylketon, Methylisobutylketon, Cyclohexanon oder Acetophenon, Ester, wie Äthylacetat, Butylacetat oder Methylbenzoat, Nitrokohlenwasserstoffe, 15 wie Nitromethan, Nitrile, wie Acetonitril oder Benzonitril, Amide, wie Formamid, Acetamid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphortriamid, Sulfoxide, Säuren, wie Ameisensäure, oder Essigsäure, Basen, wie Butylamin, Triäthylamin, Pyridin, Picolin oder Chinolin, Alkohole, 20 wie Methanol, Äthanol, Pentanol oder Benzylalkohol, oder Wasser eingesetzt werden. Die Lösungsmittel können einzeln oder auch als Gemisch aus mindestens zwei Lösungsmitteln eingesetzt werden.

25 Die Umsetzung kann gegebenenfalls durch Rühren unter Ausschluß von Wasser in einem inerten Gas beschleunigt werden.

30 Die erhaltenen Verbindungen können aus dem Reaktionsgemisch durch Abtrennen von Lösungsmitteln, nicht umgesetzten Ausgangsstoffen, Nebenprodukten und anderen Verunreinigungen in üblicher Weise, z.B. durch Konzentrieren, Extrahieren, Adsorbieren, Eluieren, Auswaschen, Chromatographieren oder Umkristallisieren, isoliert werden.

35

Beispiel 1



1. Eine Suspension von 375 mg α -(4-p-Methoxybenzyloxy-phenyl)- α -p-methoxybenzyloxycarbonylessigsäure in 5 ml Methylenchlorid wird in einer Stickstoffatmosphäre bei -15°C gerührt. Nach der Zugabe von 90 μ l Triäthylamin und 55 μ l Oxalylchlorid wird das Reaktionsgemisch 1 Stunde unter Eiskühlung gerührt, dann mit einer Lösung von 2,28 mg 7 α -Methoxy-7 β -amino-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester in 5 ml Methylenchlorid, das 52 μ l Pyridin enthält, versetzt und 30 Minuten unter Eiskühlung

- 1 gerührt. Das Reaktionsprodukt wird unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst, mit 2 n Salzsäure, Wasser, 5prozentiger Natriumhydrogencarbonatlösung und dann Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.
- 5 Der Rückstand wird chromatographisch an einer mit 20 g Kieselgel beschickten Säule gereinigt. Ausbeute 212 mg (52 % d. Th.) 7 α -Methoxy-7 β -(α -(4-p-methoxybenzyloxyphenyl)- α -p-methoxybenzyloxycarbonylacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester.

10 IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3405, 3320, 1783, 1717, 1605, 1583 cm^{-1} .

NMR : $\delta_{\text{DSS}}^{\text{CDCl}_3}$ 2,64s3H, 3,44s3H/2, 3,46s3H/2, 3,79s6H, 4,18ABq(13Hz)1H, 4,52ABq(13Hz)1H, 4,52brs2H, 4,58s1H, 4,96s2H, 5,02s1H, 5,12s2H.

2. Eine Lösung von 212 mg der gemäß Ziff. 1 erhaltenen Verbindung in 2 ml Methylenchlorid wird unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C unter Rühren mit 1 ml Anisol und 0,5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Das Gemisch wird 30 Minuten bei 0°C gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther gewaschen. Ausbeute 110 mg (94 % d.Th.) 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure vom F. 118°C (Zers.)

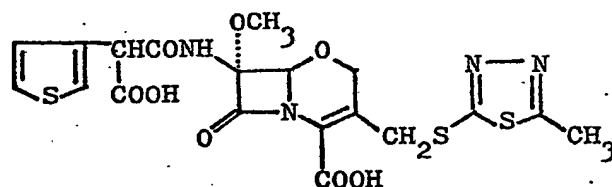
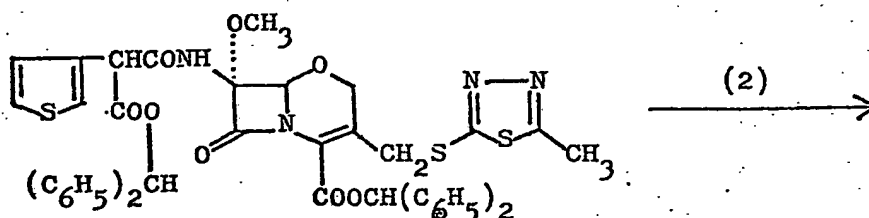
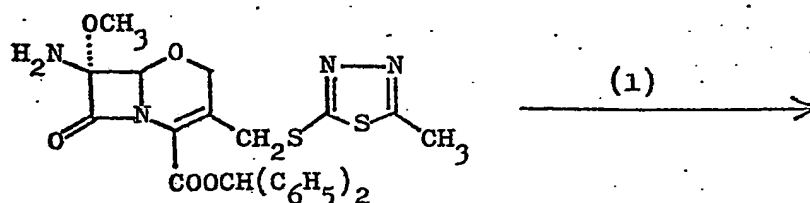
30 IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3380, 2570, 1781, 1719, 1613, 1514 cm^{-1} .

UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 227 m μ (ϵ = 14160), 275.5 m μ (ϵ = 11800).

[α]_D -40,0 \pm 1,5° (c=0,547, CH₃OH).

35 NMR : $\delta_{\text{DSS}}^{\text{D}_2\text{O}-\text{NaHCO}_3}$ 2,68s3H, 3,44s3H/2, 3,50s3H/2, 3,92ABq(14Hz)1H, 4,42ABq(14Hz)1H, 4,45brs2H, 5,08s1H, 6,83A₂B₂(8Hz)2H, 7,25A₂B₂(8Hz)2H.

Beispiel 2



1. Eine Suspension von 268 mg α -(3-Thienyl)- α -diphenylmethoxycarbonylessigsäure in 4 ml Methylenchlorid wird unter Eiskühlung mit 79 μ l Triäthylamin und 49 μ l Oxalylchlorid versetzt. Das Gemisch wird 20 Minuten gerührt und dann mit einer Lösung von 200 mg 7 α -Methoxy-7 β -amino-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester in 4 ml Methylenchlorid, das 46 μ l Pyridin enthält, versetzt. Nach 15minütigem Rühren unter Eiskühlung wird das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat verdünnt, mit 2 n Salzsäure, Wasser, 5prozentiger wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch an 10 % Wasser enthaltendem Kieselgel gereinigt. Ausbeute 302 mg (93 % d.Th.) 7 α -Methoxy-7 β -[α -(3-thienyl)- α -diphenylmethoxycarbonylacet-

1 amido/-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester.

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3400, 3330, 1782, 1720, 1700, 1625, 1600 cm^{-1} .

5 NMR : $\delta_{\text{DSS}}^{\text{CDCl}_3}$ 2,62s3H, 3,36s3H, 4,12ABq(14Hz)1H, 4,48ABq(14Hz)1H, 4,42s2H, 4,83s1H, 4,96s1H, 6,89s1H.

2. Eine Lösung von 302 mg der gemäß Ziff. 1 erhaltenen Verbindung in 4 ml Methylenchlorid wird unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C mit 0,5 ml Anisol und 0,4 ml Trichloressigsäure versetzt. Das Gemisch wird bei der genannten Temperatur 30 Minuten gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen.
15 Ausbeute 180 mg (97 % d.Th.) 7 α -Methoxy-7 β -[α -(3-thienyl)- α -carboxyacetoamido/-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure vom F. über 105°C (Zers.).

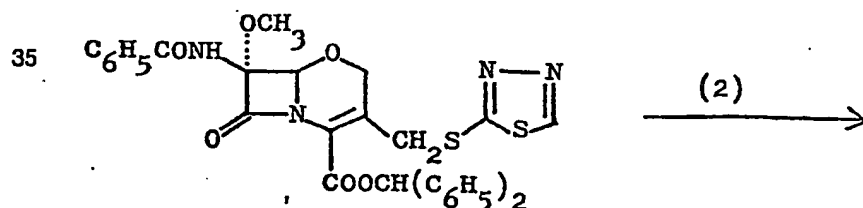
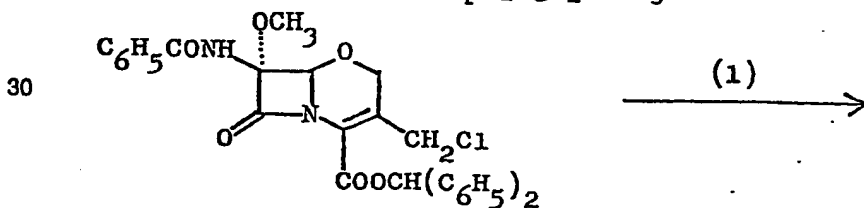
20 IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3270, 2550, 1784, 1714, 1634 cm^{-1} .

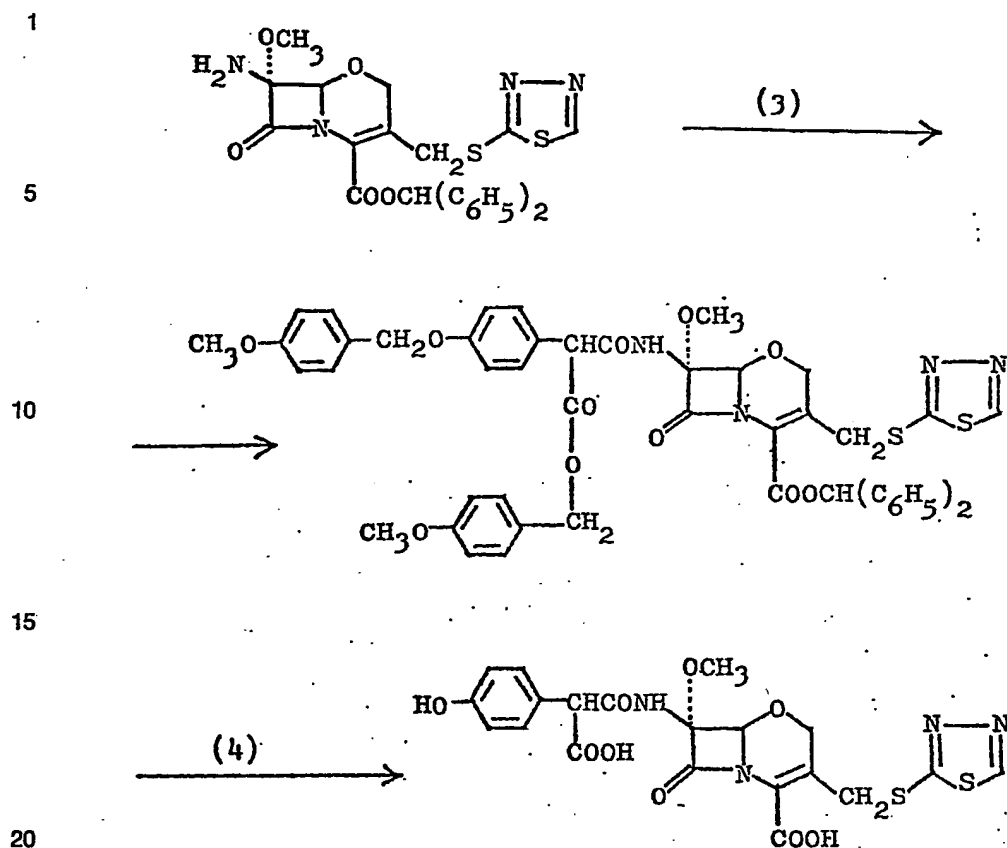
UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 274 m μ ($\epsilon = 11050$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -36,6 \pm 1,5^\circ$ ($c = 0,524$, CH_3OH)

NMR : $\delta_{\text{DSS}}^{\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3}$ 2,73s3H, 3,46s3H/2, 3,53s3H/2,
25 3,95ABq(13Hz)1H, 4,47ABq(13Hz)1H, 4:50brs2H, 5,12s1H.

Beispiel 3





1. Eine Lösung von 400 mg 1,3,4-Thiadiazol-2-thiol in 6 ml Methanol wird mit 6 ml einer 0,565 m Natriummethoxidlösung in Methanol versetzt. Das Gemisch wird 20 Minuten gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in 5 ml Dimethylformamid gelöst und unter Eiskühlung in eine Lösung von 1,50 g 7β-Benzamido-7α-methoxy-3-chlormethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester gegossen. Das Gemisch wird bei der genannten Temperatur 20 Minuten gerührt, dann in Wasser gegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird an einer mit 50 g Kieselgel, das 10 % Wasser enthält, unter Verwendung eines Gemisches aus Benzol und Äthylacetat (2 : 1) als Elutionsmittel chromatographiert. Das Eluat wird eingedampft. Man erhält 1,25 g (72,6 % d.Th.)

1 7β-Benzamido-7α-methoxy-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-
1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester.

NMR : $\delta_{\text{DSS}}^{\text{CDCl}_3}$ 3,62s3H, 4,23ABq(14Hz)1H+4,52ABq(14Hz)1H,
5 4,58s2H, 5,17s1H, 6,93s1H, 8,88s1H.

2. Eine Lösung von 1,25 g der gemäß Ziff. 1 erhaltenen Ver-
bindung in 3 ml Methylenchlorid wird unter einer Stickstoff-
atmosphäre bei 0°C unter Rühren mit 327 µl Pyridin und
10 762 mg Phosphorpentachlorid versetzt. Das Gemisch wird
2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann auf -30°C abge-
kühlt, mit 14 ml Methanol versetzt, 90 Minuten bei 0°C
und dann 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und wieder
15 mit Eis abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1,9 ml
Diäthylamin versetzt, 10 Minuten gerührt und dann unter ver-
mindertem Druck auf das halbe Volumen eingeengt. Der Rück-
stand wird in Wasser gegossen und mit Äthylacetat extrahiert.
Der Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet
20 und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand,
wird an einer mit Kieselgel, das 10 % Wasser enthält, be-
schickten Säule unter Verwendung eines Gemisches aus Ben-
zol und Äthylacetat als Elutionsmittel chromatographiert.
Ausbeute 676 mg (65 % d.Th.) 7β-Amino-7α-methoxy-3-(1,3,4-
25 thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-car-
bonsäurediphenylmethylester.

NMR : $\delta_{\text{DSS}}^{\text{CDCl}_3}$ 2,22brs2H, 3,50s3H, 4,25ABq(14Hz)1H+
4,57ABq(14Hz)1H, 4,67s2H, 4,87s1H, 6,93s1H, 8,93s1H.

30 3. Eine Suspension von 262 mg α-p-Methoxybenzyloxycarbonyl-
α-(4-p-methoxybenzyloxyphenyl)-essigsäure in 3 ml Methylen-
chlorid wird bei -15°C mit 62 µl Triäthylamin und 39 µl
Oxalylchlorid versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde unter
35 Eiskühlung gerührt, wobei das entsprechende Säurehalogenid
erhalten wird.

1 Eine Lösung von 150 mg der gemäß Ziff. 2 erhaltenen Verbindung in 2 ml Methylenchlorid wird mit 36 μ l Pyridin und dem
 5 vorstehend hergestellten Säurehalogenid versetzt. Das Gemisch wird 20 Minuten gerührt, dann mit 2 ml Wasser gemischt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit 2 n Salzsäure, Wasser, 5prozentiger wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der
 10 Rückstand wird an einer mit 10 g Kieselgel, das 10 % Wasser enthält, unter Verwendung eines Gemisches aus Benzol und Äthylacetat (4 : 1) als Elutionsmittel chromatographiert. Ausbeute 153 mg (55 % d.Th.) 7 β - ~~α~~ -p-Methoxybenzyloxy-carbonyl- α -(4-p-methoxybenzyloxyphenyl)acetamido]-7 α -methoxy-
 15 3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester.

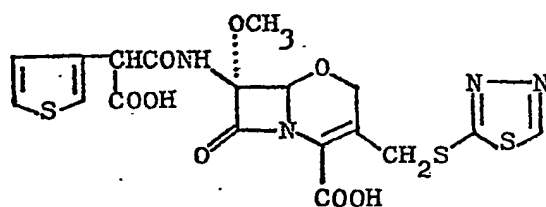
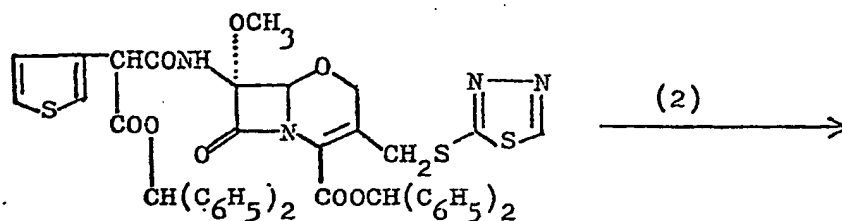
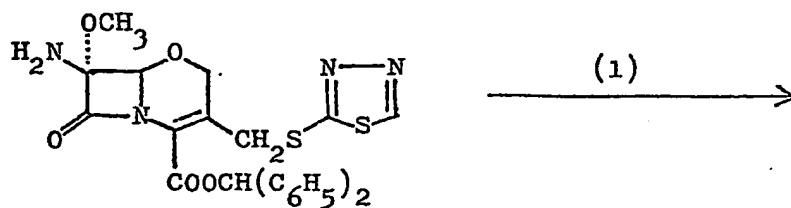
NMR : $\delta_{\text{DSS}}^{\text{CDCl}_3}$ 3,43s3H, 3,73s3H, 3,77s3H, 4,50s2H, 4,60s1H,
 4,22ABq(14Hz)1H, 4,53ABq(14Hz)1H, 4,93s2H, 5,00s1H, 5,12s
 20 2H, 8,87s1H.

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1790, 1722, 1700, 1612 cm^{-1} .

25 4. Eine Lösung von 150 mg der gemäß Ziff 3. erhaltenen Verbindung in 2 ml Methylenchlorid wird unter Eiskühlung mit 0,7 ml Anisol und 0,5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Das Gemisch wird 25 Minuten gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther
 30 gewaschen. Ausbeute 78 mg (92 % d.Th.) 7 α -Methoxy-7 β -(α -p-hydroxyphenyl- α -carboxyacetamido)-3-(1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure vom F. $>120^\circ\text{C}$ (Zers.).

35

Beispiel 4



1. Eine Lösung von 212 mg α -Diphenylmethoxycarbonyl-d-(3-thienyl)-essigsäure in 3 ml Methylenchlorid wird unter Eiskühlung mit 79 μ l Triäthylamin und 49 μ l Oxalylchlorid versetzt. Das Gemisch wird 20 Minuten gerührt, wobei das entsprechende Säurehalogenid erhalten wird.

Eine Lösung von 150 mg 7 β -Amino-7 α -methoxy-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester in 2 ml Methylenchlorid wird unter Eiskühlung und Rühren mit 36 μ l Pyridin und dem vorstehend hergestellten Säurehalogenid versetzt. Das Gemisch wird 20 Minuten gerührt und dann mit Äthylacetat extrahiert, mit 2 n Salzsäure, Wasser, 5prozentiger wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird

- 1 an einer mit 10 g Kieselgel, das 10 % Wasser enthält, beschickten Säule chromatographisch gereinigt. Ausbeute 235 mg (93 % d.Th.) 7 α -Methoxy-7 β -[α -(3-thienyl)- α -diphenylmethoxycarbonylacetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thio-
- 5 methyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethyl-ester.

IR : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3390, 3310, 1785, 1720, 1700 cm^{-1} .

NMR : $\delta_{\text{DSS}}^{\text{CDCl}_3}$ 3,42s2H, 4,20ABq(14Hz)1H, 4,47brs2H, 4,55ABq(14Hz)1H, 4,87s1H, 5,00s1H, 6,92s2H, 8,92s1H.

2. Eine Lösung von 235 mg der gemäß Ziff. 1. erhaltenen Verbindung in 1,5 ml Methylenchlorid wird bei 0°C unter Rühren mit 1 ml Anisol und 0,5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde bei der genannten Temperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther gewaschen. Ausbeute 140 mg (98 % d.Th.) 7 α -Methoxy-7 β -[α -carboxy- α -(3-thienyl)-acetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure vom F. >110°C.

IR : $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 3275, 1785, 1710 cm^{-1} .

NMR : $\delta_{\text{DSS}}^{\text{DSS}+\text{D}_2\text{O}}$ 3,47s3H/2, 3,52s3H/2, 4,00d(14Hz)1H, 4,32d(14Hz)1H, 4,50brs3H, 5,10s1H, 9,43s1H.

Beispiel 5

- 30 Die gemäß den Beispielen 1 bis 4 hergestellten Verbindungen werden in 0,001 n Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst. Die antibakterielle Wirksamkeit der gebildeten Natriumsalze wird untersucht. Es zeigt sich, daß gegen Escherichia coli H. die minimale Hemmkonzentration jeweils geringer als 1,0 $\mu\text{g/ml}$ beträgt.

909809/1087

ORIGINAL INSPECTED

B e i s p i e l 6

Eine sterile Lösung von 0,1 g des Dinatriumsalzes der 7B-(α -p-Hydroxyphenyl- α -carboxyacetamido)-7 α -methoxy-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure in destilliertem Wasser wird mit einem Zeitabstand von 6 Stunden einem Patienten injiziert (1 ml), der an einer von Escherichia coli verursachten Infektion des Harntrakts erkrankt ist.

B e i s p i e l 7

Eine Lösung von 0,5 g des Dinatriumsalzes der 7B-/ α -(3-Thienyl)- α -carboxyacetamido]-7 α -methoxy-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung wird einem durch Klebsiella pneumoniae an Pneumonitis erkrankten Patienten durch Tropfinfusion intravenös verabreicht.

B e i s p i e l 8

Eine Lösung von 0,2 g steriler neutraler lyophilisierter 7B-(α -p-Hydroxyphenyl- α -carboxyacetamido)-7 α -methoxy-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure in 2 ml physiologischer Kochsalzlösung wird einem menschlichen Patienten preoperativ injiziert, um während oder nach der Operation eine Infektion zu vermeiden.

B e i s p i e l 9

Eine 0,2 g 7B-/ α -(3-Thienyl)- α -indanyloxycarbonylacetamido]-7 α -methoxy-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure, 0,05 g Weizenstärke und 0,05 g Magnesiumstearat enthaltende Gelatine kapsel wird dreimal täglich einem Patienten verabreicht, der an Septikämie erkrankt ist.